

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Henri-Gustave SABASSIER

Né à Graçay (Cher), le 15 novembre 1891

L'Or colloïdal intra-veineux

INFLUENCE DES DOSES

ET DE LA RÉPÉTITION DES INJECTIONS

Président : M. LETULLE, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Opérations et appareils.	PIERRE DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
	MARFAN
	NOBECOURT
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	DUPRÉ
Clinique des maladies des enfants.	JEANSELME
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	TEISSIER
Clinique des maladies du système nerveux.	DELBET
Clinique des maladies contagieuses	GOSSET
Clinique chirurgicale	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DR LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LELORIER	REITTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

ET A MA MÈRE

*Je dédie ec modeste travail, faible
témoignage d'affection et de profonde
reconnaissance.*

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LETULLE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Bénévole

M. le Docteur BARTH
(Hôpital Necker)

M. le Docteur BEURNIER (*in memoriam*)
(Hôpital Saint-Louis)

Externat

M. le Docteur RIST
(Hôpital Laënnec)

M. le Professeur LEGUEU
(Hôpital Necker)

M. le Docteur POTHERAT
(Hôtel-Dieu)

A M. le Docteur TISNÉ

Médecin de l'Hôpital N.-D. de Bon Secours

*En reconnaissance du bienveillant
accueil qu'il nous a toujours réservé
dans son service et de l'intérêt qu'il
n'a cessé de nous porter pendant les
deux années où nous avons eu l'hon-
neur d'être son interne.*

A M. le Docteur J. DU CASTEL

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine

*Qui nous a inspiré et guidé très
amicalement dans notre travail et que
nous remercions vivement de tous les
conseils qu'il nous a donnés.*

A M. MARCEL DUFOUR (*in memoriam*)

*Dont les documents nous ont été
si précieux pour l'étude de notre
sujet.*

L'OR COLLOIDAL INTRA-VEINEUX

Influence des Doses et de la Répétition des Injections

INTRODUCTION

Nombreux sont les corps, qui, injectés dans l'organisme, produisent les mêmes réactions que les métaux colloïdaux. Une heure environ après l'injection on observe un grand frisson, une élévation thermique suivie d'une crise sudorale et d'une chute de température. Ces phénomènes cliniques sont précédés (ou même parfois accompagnés) d'un acte humoral : la crise hémoclasique décrite par Widal et ses élèves.

Nous ne pouvons énumérer tous ces corps déjà connus, ou même décrire tous les cas pathologiques qui donnent naissance à des faits semblables, car le nombre en est grand et le sera sans doute plus encore, à mesure que les investigations auront été poussées plus loin dans cet ordre d'idées.

Il nous semble intéressant d'en citer au moins quelques-uns, injectés par la voie veineuse, tels que la solution de peptone à 10 p. 100 (prof. Nolf de Liège), le plasma sanguin employé dans les injec-

tions grippales (Lesné, Brodin et Saint-Girons) ; les bacilles typhiques morts (M. Cowie et W. Beaven) ; les solutions isotoniques de glucose, saccharose ou lactose (Géorges Audain et Masmonteil), etc.

Les mérozoïtes du *plasmodium malariae*, libérés brusquement dans le sang par l'éclatement des corps en rosace, agissent comme des particules étrangères, dont la réaction constitue l'accès de paludisme (Abrami et Sénevet).

Par ces quelques exemples nous voulons seulement montrer, que l'introduction brusque dans le courant sanguin de corps étrangers injectés, ou même déjà présents dans l'organisme lui-même et brusquement libérés, produisent des réactions qui ne diffèrent pas avec chacun d'eux (si ce n'est toutefois par leur intensité et leur durée).

Or parmi ces corps, un grand nombre sont utilisés dans un but thérapeutique : ce sont suivant l'expression de Noël Fiessenger, les médicaments « hémoclasogènes ».

C'est l'étude d'un de ces hémoclasogènes, l'or colloïdal bleu, qui fera le sujet de notre thèse. Nous montrerons son action sur la température, le pouls, les pressions et la respiration, suivant l'état du malade, les doses employées et la répétition des injections.

La plupart des observations portent sur des sujets atteints de grippe grave, que nous avons vu malheureusement si souvent dans cet hiver 1918-1919. La débilitation organique de beaucoup de ces malades

était poussée au plus haut point : presque tous étaient atteints de complications pulmonaires : broncho-pneumonies à foyers disséminés ou à formes pseudo-lobaires.

Enfin nous essaierons de tirer quelques conclusions : mode d'administration du médicament, les doses possibles, en cherchant à éviter tout danger ; car une médication, si intéressante qu'elle paraisse, ne doit en aucune façon produire d'accidents graves :

CHAPITRE I

Causes d'erreur ; état du malade

Dans l'étude des phénomènes succédant à une injection intra-veineuse d'or colloïdal, il est souvent très difficile d'accorder une valeur exacte à chacun d'eux. Il faut tenir compte d'un ensemble de faits qui souvent sont difficilement appréciables. Ainsi une injection d'or faite dans la matinée donnera une ascension thermique plus forte que celle administrée le soir, car à la réaction normale due au médicament, s'ajoutera l'ascension vespérale de la température qui existe chez tous les malades. D'autre part, une amélioration ou une aggravation possible et subite dans l'évolution de la maladie, peuvent fausser l'appréciation des résultats et faire attribuer au médicament des faits dont il n'est pas la cause.

En outre à l'action de l'or colloïdal se surajoute souvent les effets d'autres médications : spartéine, adrénaline, huile camphrée, ventouses, enveloppements humides, etc., car l'emploi de ce corps ne dispense nullement de la mise en œuvre du traitement habituel (Richaud).

Toutefois beaucoup de piqûres d'or, et en particu

lier les premières, ont été faites sans l'adjonction d'autres médicaments ; ainsi l'action du colloïde pouvait être étudiée avec un peu plus de rigueur.

D'autre part, il nous a semblé indispensable de tenir compte de l'état du malade, autant qu'il est possible de le faire dans les cas nettement tranchés. Aussi nous allons envisager l'action de l'or colloïdal chez le convalescent, le malade léger et dans les cas désespérés. Le malade « moyen » nous a paru réagir avec le maximum d'intensité : nous en ferons le sujet du chapitre suivant.

I. — *Chez le convalescent*

Il nous a semblé que chez le malade arrivé à la périodede guérison, les réactions sont beaucoup moins intenses, à doses égales de médicament, que chez le malade atteint d'une affection sérieuse et même grave, sans être toutefois dans un état désespéré.

A plus forte raison pour le sujet sain ou très légèrement malade, il est probable qu'il en est de même ; mais bien entendu nous n'avons à notre connaissance aucune observation pour en faire la preuve.

Chez le convalescent (que l'on pourrait considérer comme un malade léger), nous voyons que les réactions au médicament sont fort peu marquées. Il est possible que les sujets s'accoutument à la médication (Marcel Labbé et Moussaud). Cette explication,

peut-être vraie, ne nous paraît certainement pas seule en cause. L'individu qui est guéri, réagit moins.

Ainsi, chez des sujets encore malades, la quarante et unième injection au vingtième jour de traitement donne une réaction très nette (obs. VIII). Au neuvième jour de traitement, la quatorzième piqûre produit également une réaction assez vive (obs. IV).

Au contraire, la huitième piqûre au sixième jour donne une réaction minime (obs. VII). La cinquième piqûre au troisième jour de traitement ne se traduit que très faiblement sur le pouls (obs. VI). Ces malades semblent moins réagir parce qu'ils sont guéris.

Ainsi dans la suite de cette étude et en particulier au sujet des doses, nous ne pourrons pas faire état, des injections intra-veineuses d'or colloïdal faites à la période de guérison.

II. — *Dans les états désespérés*

Chez les malades qui nous arrivaient mourants, et ils étaient nombreux pendant cette épidémie, la réaction aux injections intra-veineuses d'or est très diminuée. Nous en avons apporté quelques exemples dans les trois premières observations.

Toutefois l'action du médicament n'est pas toujours absolument nulle (obs. I et II) ; parfois il y a une petite élévation de la température et une légère crise sudorale. Fait à noter (obs. II), le malade se

trouvait mieux quelques heures après l'injection. Marcel Labbé et Moussaud, dans les formes toxiques de la fièvre typhoïde évoluant chez des soldats épuisés par la fatigue et incapables de faire les frais de l'infection, ont obtenu des améliorations de l'état général : la dépression, la faiblesse et l'accélération du pouls ont été amendés.

Toutefois les résultats ne sont pas toujours aussi favorables. Nous avons noté (obs. I) une heure environ après l'injection une accélération inquiétante du pouls : 180 pulsations environ et, chute des tensions ; cependant quelques minutes après le pouls était moins rapide et les tensions semblables à ce qu'elles étaient avant l'injection.

Maurice Villaret a vu chez six de ses malades un état de collapsus très grave après l'injection, explicable d'ailleurs par le très mauvais état des malades.

Malgré quelques résultats momentanés et souvent inconstants, par prudence il vaudrait peut-être mieux s'abstenir de toute injection intra-veineuse d'or dans les états désespérés. Mais il est parfois difficile d'apprécier l'extrême gravité d'un malade. En s'entourant des précautions nécessaires afin de se mettre à l'abri de toute critique, on peut essayer ; car le plus souvent la réaction sera minime et on peut penser qu'elle ne produira pas plus de résultats heureux ou malheureux, que toute autre médication.

CHAPITRE II

Réaction type

Au chapitre précédent nous avons montré que chez le malade léger, le convalescent et dans les cas désespérés, les injections intra-veineuses d'or colloïdal donnent une réaction minime.

Au contraire les sujets « moyennement » malades, ou même atteints d'une affection sévère tout en gardant un état général assez bon, ont une réaction intense, maxima, que nous considérons comme la « réaction-type ».

En général lorsque l'injection intra-veineuse a lancé le médicament dans la circulation, il se passe quinze à trente minutes pendant lesquelles le malade n'éprouve aucune sensation : son facies n'indique aucune angoisse, aucune fatigue. Toutefois la pénétration brusque dans le courant sanguin du corps étranger produit des effets sur le pouls et les tensions que nous étudierons plus loin. Cette période apparemment latente correspond en réalité à un choc.

Après cette période de latence, éclate un frisson violent le plus souvent, avec sensation d'angoisse, de malaise, accompagné parfois de cyanose de la face

et des extrémités, dont la durée, variable, ne dépasse pas dix à quinze minutes ; le pouls s'accélère, la température s'élève. Le malade éprouve une sensation de chaleur ; puis la crise sudorale commence à apparaître. Cette période de réaction dure en moyenne deux à trois heures.

Enfin le malade se sent mieux ; les sueurs d'abord profuses, diminuent, les symptômes nerveux sont modifiés : l'agitation, le délire cessent et souvent sont remplacés par de l'euphorie. En même temps la température baisse, le pouls diminue de fréquence.

L'ensemble de ces symptômes cliniques a été comparé à un accès de paludisme.

I. — *Etude de la période latente : choc*

Dès que l'injection intra-veineuse, faite lentement selon la technique habituelle, a lancé dans la circulation l'or colloïdal, il ne se produit rien si l'on se borne à observer le facies du malade. Les préparatifs du petit acte opératoire, la légère douleur causée par la pipûre peuvent parfois émouvoir assez fortement les malades pusillanimes. A la vérité la chose est rare. La plupart du temps quand l'injection est terminée, le médecin parti, le malade ne se soucie à peu près de rien.

Quant à ceux qui ont ressenti un certain bien-être de leurs piqûres antérieures, loin d'être désagréablement impressionnés, ils accueillent souvent avec satisfaction une nouvelle injection.

Or pendant cette période apparemment latente, il y a une certaine perturbation dans le pouls et les tensions que nous croyons indépendante de l'émotion causée par l'acte opératoire et qui correspond bien à un état de choc.

Les mesures ont été prises toutes les dix minutes chez des malades dont la température n'a pas varié depuis deux heures.

Le pouls semble être l'élément caractéristique le plus net de cette période. Chez le même malade, tantôt il augmente de fréquence à une injection ; tantôt il diminue à une autre ; assez souvent même il oscille. Ainsi chez un même malade, nous voyons le pouls se ralentir quatre fois, augmenter une fois, osciller deux fois. Chez un autre le pouls se ralentit six fois, augmente de fréquence une fois, oscille une fois.

L'amplitude des variations que subit le pouls est assez modérée : la moyenne est de 12 pulsations : nous trouvons comme chiffres extrêmes : 6 et 28. Dans les deux tiers des cas nous l'avons vu diminuer de fréquence.

Busquet qui a expérimenté sur le cœur isolé du lapin, a trouvé que l'or colloïdal, ajouté au liquide de Ringer-Locke, donne un ralentissement des systoles.

Les pressions sont presque toujours influencées à cette période ; les variations se font tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre. La plupart du temps elles sont peu accusées : en moyenne nous avons

trouvé un centimètre à l'oscillomètre Pâchon ; le maximum de 3 est rare. Ces variations peuvent aussi bien porter sur Mx ou sur Mn. La pression différentielle est tantôt augmenté, tantôt diminuée.

La température et le rythme respiratoire sont en général peu influencés.

Ainsi la période de choc s'accompagne toujours d'une variation du pouls ; elle peut se faire sans variation de la température et du rythme respiratoire ; et, l'une des pressions (mais non les deux) peuvent être respectées.

Nous verrons plus loin, à cette période de choc l'influence que peuvent avoir les doses et la répétition des injections.

II. — *Réaction proprement dite*

Après la période latente que nous avons appelée période de choc, survient une phase souvent impressionnante pour la malade et l'entourage, qui est la réaction proprement dite.

Nous allons étudier les perturbations qu'elle provoque sur le pouls, la température, les tensions et la respiration.

La durée, que nous avons évaluée plus haut à deux ou trois heures, est une moyenne. En réalité elle est extrêmement variable : les chiffres extrêmes sont quinze minutes et six heures ; elle est variable chez le même malade : tantôt les réactions sont courtes, tantôt elles sont longues. Parfois, fait assez

rare d'ailleurs, il y a des malades qui présentent des réactions toujours très longues et d'autres des réactions toujours très courtes.

La température s'élève constamment : il n'y a pas d'exception. Dans la moitié des cas l'oscillation thermique varie entre 1 et 2 degrés. Chez un petit nombre et surtout quand il y a hyperthermie, la température s'élève très peu : 3 ou 4 dixièmes de degré. Chez d'autres elle est supérieure à 2 degrés.

Le pouls s'accélère toujours : la moyenne est de 20 pulsations environ ; les chiffres de 40, 50 et même 60 sont tout à fait exceptionnels. Dans un tiers des cas l'augmentation est un peu supérieure à 20. Cette accélération se fait le plus souvent en un seul temps ; mais dans un quart des cas elle se fait en deux échelons séparés par un court ralentissement.

La respiration s'accélère presque toujours mais non constamment : une fois sur vingt elle reste la même ; une autre fois le rythme respiratoire se ralentit d'une façon minime d'ailleurs. La plupart du temps dix-huit fois sur vingt il y a augmentation de 10, 15 respirations, très rarement elle atteint 30.

L'étude des tensions est beaucoup plus intéressante, car elle nous montre, au moins en partie, l'action cardio-vasculaire de l'or colloïdal. Nous avons noté une augmentation de Mx trente-sept fois sur quarante, la moyenne est de 1 1/2 en plus.

Mn est beaucoup plus irrégulier que Mx : le plus souvent augmenté : vingt-six fois sur quarante : d'autres fois abaissé ou non influencé.

La pression différentielle augmente presque toujours : trente et une fois sur quarante ; la moyenne de l'élévation est de 2 cm. au Pachon, la maxima est 5 ; sept fois P. D. reste la même ; deux fois elle est diminuée : une fois — 1, et une autre fois — 2 1/2.

Ainsi à la période de réaction, la température, le pouls, la respiration, les tensions augmentent de fréquence ou d'intensité dans la grande majorité des cas.

III. — *Période de défervescence*

Nous avons presque toujours observé à la défervescence les excellents effets de l'or colloïdal sur l'état général. Le malade, auparavant prostré et répondant à peine aux questions qu'on lui pose, parle, se trouve mieux et son facies grippé devient meilleur.

Nous allons étudier la durée de la défervescence et les modifications que subissent les tensions, la respiration, la température et le pouls.

La durée de cette période est très variable. Il nous semble qu'elle est un peu plus longue dans l'ensemble quand la piqûre a été faite le matin ; légèrement plus courte quand elle a été administrée l'après-midi. Nous avons trouvé pour les piqûres du matin : une heure au minimum, 7 h. 30 au maximum ; sur 16 cas la durée a été dix fois égale ou inférieure à 3 heures. Les piqûres du soir donnent une moyenne à peu près égale, mais la durée maxima ne dépasse

pas 5 h. 30. Ces chiffres sont très inférieurs à ceux que signalent beaucoup d'auteurs.

Les pressions sont presque toujours diminuées ; elles tendent à revenir aux mêmes chiffres notés avant l'injection. Mx diminue trente-deux fois sur trente-six : la moyenne est de $2 \frac{1}{2}$ au Pachon. Mn baisse en général mais moins que Mx : vingt-six fois sur trente-six : le chiffre moyen est de 1 cm. Il en résulte une convergence de P. D. vingt-cinq fois sur trente-six ; la moyenne de la réduction est $1 \frac{1}{2}$ à 2 ; mais aussi P. D. augmente sept fois, est égale quatre fois sur les 36 cas.

Le nombre des respirations diminuent constamment sauf une seule fois sur 36 cas. La diminution est presque toujours inférieure à 10 ; le maximum : 25.

La température baisse presque toujours, après l'ascension notable à la période de réaction. Si nous comparons la température avant l'injection et la température à la défervescence nous apercevons le bénéfice thermique que le médicament procure au malade. Nous envisagerons deux cas. Si l'or colloïdal a été injecté dans la matinée, le bénéfice thermique n'existe pas quatre fois sur dix ; dans ces cas, l'ascension vespérale de la température réduit la défervescence à un simple plateau. Quand l'injection est faite dans la soirée, le bénéfice thermique existe toujours : il est de 1 à 2 degrés, quelquefois plus ; sans aucun doute il est amplifié par la chute nocturne de la température. L'appréciation par des

chiffres en est donc difficile ; il y a des causes d'erreur dont on est certain, sans pouvoir mesurer leur conséquence réelle. Il est probable que dans beaucoup d'exemples, la marche de la température ne donne pas toujours une idée exacte des processus humoraux.

Le pouls accuse plus fidèlement une défervescence que la température. Il diminue toujours de fréquence ; l'échelle des chiffres est assez étendue : dans une moitié des cas la diminution est inférieure à 15 pulsations ; dans l'autre entre 20 et 30 ; dans des cas exceptionnels 40 à 50.

Ainsi nous avons vu que l'or colloïdal, chez les malades « moyens », ne produit qu'une action temporaire sur le pouls, les pressions et la respiration. La température seule à la défervescence bénéficie d'une chute. En outre le malade est soulagé.

D'autre part nous avons constaté la plupart du temps, comme le note de Verbizier, que le bénéfice retiré de l'injection est proportionnel à l'intensité de la réaction ; et, plus la réaction est forte, plus le malade a de chance de guérir. Toutefois la valeur pronostique, d'une réaction forte est loin d'être absolue, car nous avons vu des malades réagir franchement et bénéficier d'une bonne défervescence jusqu'à la veille de leur mort.

Enfin, chez le malade « moyen », nous n'avons jamais eu d'accidents malgré une réaction parfois violente et impressionnante ; le choc est toujours minime et la défervescence n'est jamais brutale.

Ainsi l'étude des signes généraux, température, respirations, pouls et pressions artérielles, nous démontre, malgré les apparences, l'innocuité du médicament. Gay a fait plus de 1.000 injections intra-veineuses d'or colloïdal, sans noter un seul accident.

Ce n'est pas le moins important au point de vue thérapeutique.

CHAPITRE III

De l'influence des doses

Parmi les auteurs qui ont employé l'or colloïdal bleu, nous relevons des doses qui varient de $1/2$ à 6 centimètres cubes, contenant 25 centièmes de milligrammes de métal par centimètre cube.

Cunéo et Rolland ont injecté par la voie veineuse 2, 3 et même 6 centimètres cubes à la fois ; 1 à $1\frac{1}{2}$ (Letulle et Mage) ; $1/4$, $1/2$ et 1 centimètre cube au maximum (Rathery et David) ; $1/2$ à 1 centimètre cube, (Fortineau) ; pour Paul Delbet 1 centimètre cube suffit : plus est inutile ; Guérin estime que 1 ou 2 centimètres cubes sont inefficaces, il emploie toujours 5 centimètres cubes ; Marcel Labbé et Mousaud : 1 centimètre cube d'abord puis 2 centimètres cubes quand il y a des raisons de se méfier du myocarde.

Nous allons étudier, chez le malade « moyen » l'influence qu'ont les doses de 6, 12, 25, 35, 50, 75 centièmes de milligrammes de métal 1 mgr. 25, 1,75 et 2,50, sur le pouls, la température, la respiration et les pressions pendant la période latente, la réaction et la défervescence.

I. — *Période latente : choc*

Le médicament produit son choc maximum avec des doses infimes : 6 à 12 centièmes de milligrammes. Passé ce chiffre la dose n'a pas d'importance ; avec 2 mgr. 50 nous avons trouvé des chiffres à peu près semblables à ceux notés dans le chapitre précédent : la durée a été de trente minutes ; T. : — 0°2 ; P. : — 6 ; R. : — 3 ; Mx : égalité ; Mn : + 2 ; P. D. : — 2.

II. — *Période de réaction*

La durée de la réaction n'est nullement influencée par la dose : elle varie de trente minutes à cinq heures et plus ; nous avons vu ces chiffres avec n'importe quelle dose. La moyenne est de deux à trois heures aussi bien avec 0 mgr. 06 qu'avec 2,50.

La température s'élève toujours ; mais d'après un tableau comparatif portant sur quatre-vingts injections, la dose a peu d'importance ; ainsi 2 mgr. 50 ont donné 2 degrés ; 1 mgr. 25 : 1°3 ; alors que de nombreuses fois, nous avons noté une élévation thermique de 2 et 3 degrés avec 0 mgr. 25 L'impression que nous avons d'après ce tableau est qu'une dose de 0,25 à 0,35 donne une élévation thermique maxima.

Pour le poulx, nous avons le même résultat que pour la température ; la moyenne de l'augmentation des pulsations reste la même quelle que soit la dose.

Les tensions nous montrent encore que l'influence des doses est nulle. Mx augmente presque toujours ; 2 mgr. 50 ont donné une augmentation de 3 centimètres au Pachon ; 1 mgr. 25 : 3 1/2 ; alors que 0,25 ont donné souvent 2,3 même 4 et plus. — Mn augmente le plus souvent, parfois elle diminue, comme nous l'avons vu au chapitre précédent. — P. D. : dans la grande majorité des cas, diverge ; il peut y avoir plus rarement convergence : nous en avons trouvé des exemples depuis les doses de 0,06 jusqu'à 1 mgr. 25.

III. — *Défervescence*

Les doses, au moins à partir de 0,25, n'ont à peu près aucune influence, ni sur la durée, ni sur le pouls, la température, la respiration et les tensions. La défervescence n'est fonction que de l'intensité de la réaction comme nous l'avons dit au chapitre précédent.

En résumé, l'action maxima de l'or colloïdal est déjà obtenue avec la dose de 0 mgr. 25. A partir de ce chiffre jusqu'à 2 mgr. 50, le médicament agit dans le même sens et avec une intensité égale ; et, s'il y a des cas où l'action est plus ou moins apparente et forte, la cause relève du malade et non de la quantité de métal colloïdal injecté.

Ce médicament « hémoclasogène » agit, à n'en pas douter, comme un corps étranger, en provoquant dans l'organisme un phénomène banal de

défense. Mais n'a-t-il que cette action ? Il est fort difficile de répondre, et, les faibles doses jusqu'ici employées, ne permettent certainement pas de résoudre la question. En effet, Busquet a trouvé que la dose de 3 cgr. d'or par kilogramme chez le lapin semble être le seuil de la dose toxique. Si l'on était autorisé à juger de l'animal à l'homme, la plus forte dose employée par nous est encore six mille fois plus faible.

Il serait intéressant de voir, si des quantités bien supérieures à celles dont nous nous sommes servi (2 mgr. 50 au maximum), tout en n'accroissant pas sensiblement les phénomènes réactionnels que nous venons d'étudier, ne pourraient pas montrer l'action spécifique de ce médicament.

En effet, il nous semble que nous sommes restés bien au-dessous des doses possibles, non seulement si nous jugeons d'après les expériences de Busquet mais aussi en comparant avec ce qui a été fait pour d'autres métaux colloïdaux : Mac Donagh, en injection intra-veineuse, emploie les doses de 3 à 15 centigrammes de mercure colloïdal et a même atteint la dose de 50 centigrammes.

CHAPITRE IV

De l'influence de la répétition des injections

La plupart du temps l'or colloïdal est administré par voie veineuse, à raison d'une injection par vingt-quatre heures. Or, nous avons vu que la réaction et la défervescence sont dans certains cas très courtes. Il semble donc que l'action du médicament est passagère ; si on renouvelle les piqûres deux ou trois fois dans la même journée, on procure au malade plusieurs fois et plus longtemps le sentiment de bien-être et de soulagement que nous avons presque toujours observé à chaque défervescence.

Or, si à partir de 0 mgr. 25, des doses plus fortes n'ont aucune influence sur les périodes de choc, de réaction et de défervescence, il n'en est pas de même de la répétition des injections.

Il est donc intéressant d'étudier les différentes modalités qui surviennent au cours des deuxième ou troisième piqûres faites dans une même journée.

1. — *Période latente : deuxième et troisième piqûre*

Quelle que soit la marche de la température au moment de l'injection, la durée s'allonge beaucoup,

atteignant fréquemment trois quarts d'heure et parfois même une heure, deux heures davantage encore. (La durée lors de la première injection est de quinze à trente minutes. Si la piqûre est faite en température ascendante la durée est encore plus longue.

Le pouls diminue de fréquence le plus souvent ; les chiffres sont légèrement plus accusés que pour la première injection.

La respiration est habituellement diminuée de fréquence, sauf quand l'injection est faite en température ascendante.

Les tensions baissent et P. D. tend à converger, mais dans des limites toujours très modérées (2 cm. au maximum).

La température baisse toujours légèrement même si l'injection est faite en température ascendante.

II. — *Période de réaction : deuxième et troisième piqûre*

Si la période de choc est plus longue que lors d'une première injection, la réaction au contraire est plus courte. Elle est en général de trente minutes à une heure trente ; exceptionnellement elle atteint deux et trois heures. (La durée moyenne pour les premières piqûres que nous avons étudiées au chapitre de la réaction type, est de 2 à 3 heures.)

L'ascension thermique est à peu de choses près semblable à celle que provoque une première piqûre. Il en est de même du pouls.

Les tensions subissent quelques particularités. Quand la deuxième ou troisième injection est faite en température descendante, on voit Mx augmenter de 4,5 et 6 centimètres, chiffres qui n'existent pas dans d'autres circonstances. Mn. ne présentant pas de différence sensible. P. D. augmente beaucoup plus.

III. — *Période de défervescence : deuxième et troisième piqûre*

La durée de la défervescence est un peu plus courte que pour la première piqûre. De même la chute de température est légèrement moins accusée, mais elle semble plus durable.

En résumé, il ne faut pas exagérer les quelques différences que nous avons notées ; les deuxième ou troisième injections ont, dans leur ensemble, une action semblable à la première qu'elles prolongent en quelque sorte. Et si la répétition des injections dans une même journée a l'inconvénient de provoquer plusieurs réactions pénibles au malade, elle n'offre aucun danger ; elle a en outre l'avantage de lui procurer deux ou trois défervescences.

Il nous a semblé aussi que la marche de l'affection en a été favorablement influencée.

CHAPITRE V

Observations

Observation I. — R..., âgé de 32 ans. Broncho-pneumonie grippale droite et congestion pulmonaire gauche. Décédé quarante-huit heures après son entrée.

Malade depuis quelques jours, est arrivé dans le service dans un état désespéré.

Température : $39^{\circ}2$; Pouls : 120 ; Respiration oscillant entre 40 et 60 ; albuminurie. Après plusieurs injections d'huile camphrée étherée la pression prise au Pachon est : Mx : 13, Mn : $6\frac{1}{2}$.

Le 14 décembre, le malade reçoit une injection intra-veineuse de 0 mgr. 25 d'or colloïdal ; il n'y a ni frisson, ni crise sudorale ; on note une minime élévation de la température et de Mx.

Le 15, il lui est injecté 0,35 d'or. La température prise trente minutes et une heure après l'injection, a baissé de 1 degré. Le pouls augmente considérablement et un instant devient très faible : 180 pulsations environ. Quelques instants après, le pouls est moins rapide et beaucoup mieux frappé : les tensions donnent : Mx : $13\frac{1}{2}$, Mn : 7, semblables aux chiffres notés avant l'injection. Il n'y a eu ni frisson, ni crise sudorale. Décédé le soir.

Observation II. — Mo..., âgé de 28 ans. Broncho-pneumonie grippale ; décès le troisième jour.

Deux injections d'or de 0,35 chaque, ont été faites. La réaction est minime : il n'y a ni frisson apparent, ni crise sudorale. Toutefois on note une augmentation de la pression différentielle. Après chaque injection le malade se trouve mieux.

Observation III. — D..., âgé de 62 ans. Broncho-pneumonie. Décès.

Malade depuis huit jours. A gauche gros foyer à la base ; à droite submatité et sous-crépitants ; nombreux sibilants dans toute la poitrine. Langue sèche ; dyspnée ; teint subictérique ; urines contiennent des pigments biliaires et de l'albumine.

Une injection intra-veineuse de 0 mgr. 50 d'or, ne donne aucune réaction apparente. Décédé le lendemain, quarante-huit heures après son entrée.

Observation IV. — G..., âgé de 39 ans. Broncho-pneumonie grippale droite. Guérison.

Entré le 15 janvier, malade depuis six jours. Facies pâle, grippé ; langue humide peu saburrale. Expectoration spumeuse légèrement purulente et aérée.

Etat général peu satisfaisant. Température oscillant entre 37 et 39°5. Respirations 20 à 30. Pouls très petit : 110 ; Mx : 10, Mn : 7 1/2.

Le 20 janvier le malade reçoit une injection intra-veineuse de 0 mg. 35 d'or ; réaction assez forte ; augmentation notable de P. D.

Le 21, deux injections de 0 mgr. 50 chaque. Réaction assez forte comme la veille.

Du 22 au 29 tous les jours 2 injections de 0 mgr. 50 chaque

la réaction est nette : ascension notable de la température et augmentation de P. D.

Le 29 et le 30, les réactions sont beaucoup moins accusées.

Le malade peu à peu va mieux, les tensions quoique faibles sont plus proches de la normale. Le pouls est à 90.

Il a été injecté en tout 5 mgr. 50 d'or colloïdal en 18 piqûres.

Observation V. — B..., 24 ans. Broncho-pneumonie grip-pale gauche, congestion à droite. Guérison.

Malade depuis sept jours ; a le facies pâle et grippé ; la langue est saburrale mais humide. Toux quinteuse, expectoration gommeuse et rouillée ; herpès labial.

A l'examen des poumons ; à gauche en arrière gros râles sous-crépitants dans les 2/3 inférieurs avec souffle tubaire un peu plus haut ; à droite râles de congestion à la base et runcus à la partie supérieure.

T. : 39°4 ; pouls 80 ; Mx : 15, Mn : 8 ; respirations : 34. Les urines ne contiennent pas d'albumine.

Dès le lendemain, le malade reçoit toutes les deux heures et demie une injection de 0 mgr. 12 chaque : soit en tout 3 injections dans la journée. Les réactions successives ont été peu intenses c'est à peine si le pouls a augmenté de 15 pulsations ; pas de frisson. L'état général était précaire le matin : facies pâle, grippé, le regard atone ; le soir il est excellent ; la température à 22 heures est à 37°7.

Le 12, deux injections ont été faites à sept heures d'intervalle de 0 mgr. 06 chaque. La première a donné une ascension thermique de 1 degré avec augmentation du pouls de 60 à 96. La 2^e n'a pas donné de réaction.

Le 13, le malade n'a plus de fièvre le pouls est à 60. A partir de cette date la température a toujours oscillé 36°8 et 37°7.

La broncho-pneumonie a évolué rapidement vers la guérison ; le 16 décembre on trouve de l'obscurité des deux bases sans râles.

Observation VI. — K..., âgé de 26 ans, typographe. Broncho-pneumonie grippale. Guérison.

Malade depuis trois jours. A son entrée : état grave : facies congestionné, bouffi, les yeux excavés ; la langue est saburrale mais humide. La température : $40^{\circ}4$ le poulx à 96 ; Mx : 16, Mn : $8\frac{1}{2}$. La respiration est pénible et fréquente entre 40 et 50 avec battements des ailes du nez ; toux quinteuse pénible avec point de côté droit.

A l'examen des poumons à droite ; les fosses sus et sous-épineuses sont encombrées de râles congestifs sans modification de la sonorité et de l'intensité des vibrations. Mais à la base et sur la ligne axillaire, matité absolue, diminution des vibrations, bronchophonie, nombreux râles crépitants avec souffle bien perçu dans la région mamelonnaire.

Poumon gauche en arrière dans les $\frac{2}{3}$ inférieurs, sibilants et runcus avec quelques crépitants à timbre humide.

Le 26, de lendemain de son entrée, le malade reçoit une injection de 0 mgr. 35 d'or. La réaction fut très forte : une heure après le malade est pris d'un très grand frisson avec ascension de la température de 39 à $40^{\circ}8$. Le lendemain, température à $37^{\circ}6$ avec poulx bon et facies meilleur.

Le 27, deux injections de 0 mgr. 50 chaque, une le matin et l'autre le soir. La première, donne une réaction intense avec température à 41 degrés ; la défervescence est rapide avec $38^{\circ}4$. La deuxième est suivie d'une réaction moins forte. Le lendemain matin température à $37^{\circ}8$.

Le 28, injection matin et soir ; réactions moins fortes ; les

ascensions thermiques n'ont pas dépassé 39°4. Le lendemain matin le malade se trouve beaucoup mieux, respiration plus facile et moins fréquente.

Le 29, deux injections de 0 mgr. 35 chaque n'ont donné qu'une faible réaction.

Le 30 après une injection d'adrénaline il est fait au malade 0 mgr. 50 d'or ; la réaction est violente avec très grand frisson, T. : 40°2 ; le soir même sept heures après l'injection T. : à 37 degrés.

Le 31, T. à 37°5 avec changement frappant du malade ; la dyspnée a disparu : 20 respirations ; les signes pulmonaires sont notablement amendés. Le malade entre en convalescence. Dès cette date la température est aux environs de 37 sans pulnes jamais remonter.

Le malade en cinq jours a reçu huit injections : soit 3 mgr. 50 d'or colloïdal. L'application de ventouses et une injection de spartéine ont été faites chaque jour.

Observation VII. — K. Broncho-pneumonie grippale.
Guérison.

Est entré le 5 janvier malade depuis trois jours. L'état général est mauvais : facies grippé, et dyspnée, T. : 40°8 ; le poulx : 110 bien frappé, sans faux pas ; Mx : 13 1/2, Mn : 8 (au Pachon). Urines ne contiennent pas d'albumine. A plusieurs reprises vers 17 heures tendance au collapsus avec sensation de malaises.

A l'examen des poumons, en arrière à gauche on trouve de la matité dans les deux inférieurs ; souffle dans la fosse sous-épineuse ; pluie de crépitants ; râles congestifs à la base. A droite râles de bronchite disséminés sans foyer.

Le 6 janvier, l'état général est toujours très précaire : il y a quelques irrégularités du poulx. A 16 heures le malade

reçoit une injection 0 mgr. 50 d'or colloïdal ; la réaction est intense mais de courte durée : T. passe de 39°2 à 41°4, le pouls de 110 à 130. La pression artérielle varie peu. A 20 heures la température descend à 38°4 : le malade transfiguré cause et éprouve une sensation de bien-être extrême.

Le 7 janvier, à 8 heures T. à 40°2 ; état général à peu près semblable à ce qu'il était la veille avant l'injection. A 15 heures 0 mgr. 50 d'or colloïdal. Réaction plus violente que la veille : T. à 41°6 ; le pouls augmente de 40 ; P. D. augmente avec chute de 4 centimètres de Mn. A 21 heures le malade accuse un bien-être considérable et une euphorie complète : T. : 38 ; pouls : 64 ; P. D. revient au même point qu'avant l'injection.

Le 8 janvier, le matin T. à 40°2. Injection le matin de 0 mgr. 50. Réaction peu intense, le pouls toutefois passe de 100 à 120 ; à 14 heures chute de la température à 38 degrés, pouls : 75. Le soir injection de 0 mgr. 25 : réaction minime. Etat général meilleur.

Le 9 janvier, état général très amélioré ; T. : 38°2. Deux injections de 0 mgr. 35 chaque donnent une réaction minime.

Le 10 janvier, amélioration notable T. : 37°2, pouls : 70. Injection matin et soir de 0 mgr. 25, aucune réaction, Dès ce jour la température reste invariablement aux environs de 37 degrés.

Il a été fait au malade huit piqûres en cinq jours soit 3 milligrammes d'or colloïdal.

Observation VIII. — M..., âgé de 32 ans. Broncho-pneumonie grippale. Guérison vers le trentième jour.

Entré le 4 décembre malade depuis deux jours. T. : 39 ; pouls : 120 ; Mx : 13 1/2, Mn : 7 ; Respiration : 30. Etat général mauvais, facies grippé.

A l'examen des poumons : à gauche on entend des râles crépitants s'étendant jusqu'au niveau de la pointe de l'omoplate, plus fins à mesure qu'on descend vers la base. Expiration légèrement soufflante. A droite rien.

Du 5 au 12 décembre, le malade est traité par des enveloppements humides et des ventouses. La température oscille de 38 à 39.

Le 13, le malade reçoit une injection de 0 mgr. 12 d'or colloïdal ; réaction assez nette.

Le 14, 0 mgr. 12 : réaction assez accusée surtout pour Mx qui de 14 monte à 18 puis à 20.

Le 15, quatre injections de 0 mgr. 06 chaque. L'ascension thermique est modérée ; le lendemain matin, la température descend à 36° 2.

Du 16 au 19, il est fait matin et soir une injection de 0 mgr. 12.

Du 20 au 23, trois injections de 0 mgr. 12 chaque, la réaction est vive à chaque fois avec ascension thermique de 1 à 2 degrés, et accélération notable du pouls.

Du 24 au 27, le malade reçoit une injection matin et soir de 0 mgr. 25 ; la réaction est nettement accusée ; le matin, la température est à 37.

Le malade lentement va mieux, le facies est meilleur, la respiration est normale et les signes pulmonaires sont moins accusés.

Du 29 décembre au 6 janvier, il est fait tous les jours une ou deux injections de 0 mgr. 25 : le malade réagit de moins en moins ; à la fin, il n'y a plus aucune réaction. A cette date, le malade entre en convalescence et la température se maintient aux environs de 37.

Du 13 décembre au 6 janvier, il a été fait 9 mgr. d'or colloïdal en 50 injections.

CONCLUSIONS

I. — Il nous semble que les auteurs ont exagéré les dangers de l'or colloïdal, en injection intra-veineuse, sur l'appareil cardio-vasculaire. Une seule fois, chez un malade dont l'état général était très précaire, nous avons observé une notable accélération du pouls, avec chute passagère des tensions, sans qu'il y ait toutefois de collapsus cliniquement appréciable.

II. — Chez le sujet malade, la réaction maxima est obtenue avec 0 mgr. 25 de métal. Nous avons employé une dose dix fois supérieure sans augmenter l'effet produit.

III. — On peut répéter les injections plusieurs fois dans la même journée, sans que le choc obtenu soit nuisible. On peut espérer avoir ainsi une action médicamenteuse plus efficace.

IV. — Les deux conclusions précédentes étant bien établies, il serait intéressant de pousser plus loin

dans cette voie, et d'employer des doses plus élevées que les nôtres (tout en usant de la prudence nécessaire) : l'action propre de l'or pourrait se préciser.

Vu : le Président de thèse

LETULLE

Vu : le Doyen

ROGER

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris

P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Busquet.* — Etudes expérimentales sur l'or colloïdal (Presse médicale, 16 septembre 1915).
- Du Castel (J.) et Dufour (Marcel).* — La période de choc au cours des injections colloïdales d'or (Journal de Physiologie et de Pathologie générale, t. XVIII, 1919, p. 561 à 567).
- Société de Biologie, 29 mars 1919.
- La réaction aux colloïdes d'or (Société de Biologie, 3 mai 1919).
- Cunéo et Rolland.* — Trait. des septicémies chirurgicales par l'or colloïdal (Bull. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris, 1915, t. XXXIX, p. 874).
- Delbet (Paul).* — L'or colloïdal dans le trait. des infections chirurgicales (Presse médicale, 1916, n° 7, p. 54).
- Fiessinger (Noël).* — Les injections intra-veineuses (Journal des Praticiens, 22 novembre 1919, p. 745).
- Fortineau.* — Essai de traitement des paratyphoïdes par l'or colloïdal (Paris médical, 3 août 1918).
- Gay.* — Un traitement pratique de la fièvre typhoïde aux armées (Presse médicale, 1915, p. 67-69).
- Labbé (Marcel) et Moussaud.* — Trait. de la fièvre typhoïde par l'or colloïdal (Presse médicale, 9 mars 1916).
- Laumonier.* — La colloïdothérapie (Félix Alcan, 1920).
- Letulle et Mage.* — Traitement de la fièvre typhoïde par l'or colloïdal en injections intra veineuses (Soc. Méd. Hôp. de Paris, 26 novembre 1914).

— Bulletin Académie de Médecine, 22 décembre 1914.

Ramond et Résibois. — A propos du traitement des méningites (Progrès médical, 1915, p. 438).

Rathery et David. — Collobiase d'or et abcès de fixation (Bull. Acad. de Méd., 31 déc. 1918).

Verbizier (De). — L'or colloïdique dans le traitement des formes graves de la grippe (Soc. Méd. Hôp. de Paris, 18 octobre 1918).

Villaret (Maurice). — Du traitement de la fièvre typhoïde par les métaux colloïdaux (Paris médical, 1915, p. 504).

Widal, Abrami et Brissaud. — Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique : signification de l'hémoclasie (Presse médicale, 3 avril 1920).
